

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年10月31日
Date of Application:

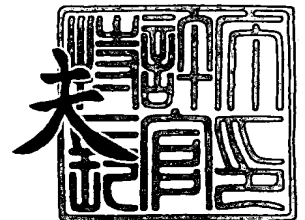
出願番号 特願2002-317997
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-317997]

出願人 オリンパス光学工業株式会社
Applicant(s):

2003年 9月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井 康夫



出証番号 出証特2003-3071698

【書類名】 特許願

【整理番号】 02P02011

【提出日】 平成14年10月31日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G02B 21/34

【発明の名称】 マイクロダイセクション装置および方法

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷 2丁目4番2号 オリジナル光学工業株式会社内

【氏名】 岡田 尚史

【特許出願人】

【識別番号】 000000376

【氏名又は名称】 オリジナル光学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100058479

【弁理士】

【氏名又は名称】 鈴江 武彦

【電話番号】 03-3502-3181

【選任した代理人】

【識別番号】 100084618

【弁理士】

【氏名又は名称】 村松 貞男

【選任した代理人】

【識別番号】 100068814

【弁理士】

【氏名又は名称】 坪井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100091351

【弁理士】

【氏名又は名称】 河野 哲

【選任した代理人】

【識別番号】 100100952

【弁理士】

【氏名又は名称】 風間 鉄也

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011567

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0010297

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 マイクロダイセクション装置および方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 レーザ光源と、

前記レーザ光源からのレーザ光を試料に照射するレーザ光照射用光学系と、

前記レーザ光照射用光学系に配置され、前記レーザ光源から前記試料に照射されるレーザ光照射領域を任意に設定可能にした能動光学素子と、を具備し、

前記試料上の必要な領域に対応させて前記能動光学素子によるレーザ光照射領域を設定することで、前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴とするマイクロダイセクション装置。

【請求項 2】 試料面の観察像を取得する観察用光学系と、

前記観察用光学系により取得された前記試料の観察像から該試料上の必要な領域を設定する制御手段と、

レーザ光源と、

前記レーザ光源からのレーザ光を試料に照射するレーザ光照射用光学系と、

前記レーザ光照射用光学系に配置され、前記制御手段により設定された内容に基づいて前記レーザ光源から前記試料に照射されるレーザ光照射領域が設定される能動光学素子と、を具備し、

前記能動光学素子により設定された前記試料に照射されるレーザ光照射領域に基づいて前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴とするマイクロダイセクション装置。

【請求項 3】 前記能動光学素子は、透過型能動光学素子であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のマイクロダイセクション装置。

【請求項 4】 前記能動光学素子は、反射型能動光学素子であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のマイクロダイセクション装置。

【請求項 5】 試料の観察像を観察用光学系を介して取得し、

前記観察用光学系により取得された前記試料の観察像から該試料上の必要な領域を設定し、

該設定された前記試料上の必要領域の情報に基づいて、レーザ光源からレー

ザ光照射用光学系を介して前記試料に照射されるレーザ光照射領域を能動光学素子により設定し、

前記能動光学素子により設定された前記試料に照射されるレーザ光照射領域に基づいて前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴とするマイクロダイセクション方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、生体試料の顕微切断を行うためのマイクロダイセクション装置および方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

最近、遺伝子などの研究分野では、生体試料切片の特定の細胞についてDNA解析などを行うため、生体試料切片から目的とする細胞のみを取り出すための技術が極めて重要になっている。

【0003】

そこで、従来、顕微鏡下で生体試料切片から必要な細胞を切り出すための装置として、以下述べるような方法を採用したマイクロダイセクション装置が提案されている。

【0004】

まず、特許文献1には、フィルムを貼った試料固定台(スライドガラス)上に試料を固定し、電動ステージにより試料を動かしながら、対物レンズを通したUVレーザ光により試料上の必要な領域の輪郭をなぞることでフィルムごと切断し、その後、切断した領域にフォーカスをずらしたUVレーザ光を照射して弾き飛ばし、試料上方に配置した試料回収用粘着キャップに切断した試料領域を貼り付けて回収する方法が開示されている。

【0005】

また、特許文献2には、IRレーザ光を照射した領域のみを接着するような接着フィルムのついた試料回収用接着キャップを試料上に載置し、試料上の必要な

領域に I R レーザ光を照射し、接着フィルム面に試料上の必要な領域のみを接着させることにより回収する方法が開示されている。

【0006】

さらに、特許文献 3 には、フィルムを貼った試料固定台(スライドガラス)上に試料を固定し、試料固定台の試料固定面を下方に向けるとともに、試料固定台上方から対物レンズを通した U V レーザ光により試料上の必要な領域の輪郭をなぞることでフィルムごと切断し、試料の下方に配置した試料回収チューブに切断した試料領域を落し込んで回収する方法が開示されている。

【0007】

つまり、これらの方法は、いずれも顕微鏡下の試料に対して、必要な領域を切り分ける技術と、この切り分けた領域を回収する技術で構成されている。

また、これらの方法では、試料上の必要な領域の輪郭をレーザ光でなぞったり、試料上の必要な領域全面にレーザ光を走査したりするため、固定されたレーザ光線に対して試料側を動かすための、例えばステップモータを用いた電動 X Y ステージを用いたり、固定された試料に対してレーザ光を走査するための、例えばガルバノミラーを用いたレーザ光走査機構を用いるものが実用化されている。

【0008】

【特許文献 1】

米国特許第 5998129 号公報

【0009】

【特許文献 2】

米国特許第 6215550 号公報

【0010】

【特許文献 3】

特開 2002-156316 号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

ところが、これら特許文献 1～3 に開示されるように、レーザ光により試料上の必要な領域の輪郭をなぞる方法や必要な領域全面にレーザを照射する方法を採

用したものでは、レーザ光と試料の相対位置を変えながらレーザ光を照射するので、つまり、ステージ側またはレーザ光側を動かさなくてはならないため、試料上に必要とする領域が多数散在するような場合には、これら必要な領域の輪郭をレーザ光でなぞるための作業に多大な時間を必要とする。

【0012】

また、試料上の必要な領域の輪郭をなぞるようにレーザ光を照射して必要な領域を切除するような場合、試料自身の蒸発による圧力や、未切除部分の応力により切除の途中で試料が変形し易くなるため、特に、変形し易い生体試料の場合は、必要な領域を正確に切り出すのが難しくなる。このため必要な領域が小さい場合、必要な領域を正確に回収できなくなるばかりか、不純物が多く混じることがあり、その後の試料の解析精度に大きな影響を及ぼすという問題を生じる。

【0013】

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、試料の必要な領域の切り出しを効率よく、しかも正確に行うことができるマイクロダイセクション装置および方法を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】

請求項1記載の発明は、レーザ光源と、前記レーザ光源からのレーザ光を試料に照射するレーザ光照射用光学系と、前記レーザ光照射用光学系に配置され、前記レーザ光源から前記試料に照射されるレーザ光照射領域を任意に設定可能にした能動光学素子と、を具備し、前記試料上の必要な領域に対応させて前記能動光学素子によるレーザ光照射領域を設定することで、前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴としている。

【0015】

請求項2記載の発明は、試料面の観察像を取得する観察用光学系と、前記観察用光学系により取得された前記試料の観察像から該試料上の必要な領域を設定する制御手段と、レーザ光源と、前記レーザ光源からのレーザ光を試料に照射するレーザ光照射用光学系と、前記レーザ光照射用光学系に配置され、前記制御手段により設定された内容に基づいて前記レーザ光源から前記試料に照射されるレー

ザ光照射領域が設定される能動光学素子と、を具備し、前記能動光学素子により設定された前記試料に照射されるレーザ光照射領域に基づいて前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴としている。

【0016】

請求項3記載の発明は、請求項1または2記載の発明において、前記能動光学素子は、透過型能動光学素子であることを特徴としている。

【0017】

請求項4記載の発明は、請求項1または2記載の発明において、前記能動光学素子は、反射型能動光学素子であることを特徴としている。

【0018】

請求項5記載の発明は、試料の観察像を観察用光学系を介して取得し、前記観察用光学系により取得された前記試料の観察像から該試料上の必要な領域を設定し、該設定された前記試料上の必要な領域の情報に基づいて、レーザ光源からレーザ光照射用光学系を介して前記試料に照射されるレーザ光照射領域を能動光学素子により設定し、前記能動光学素子により設定された前記試料に照射されるレーザ光照射領域に基づいて前記試料上の必要領域を切り出し可能にしたことを特徴としている。

【0019】

この結果、本発明によれば、レーザ光照射用光学系に配置される能動光学素子により、レーザ光源から試料に照射されるレーザ光照射領域を設定するだけで、試料上の必要とする複数の領域を一度に切り出せるようにしたので、試料上の必要とする領域の切り出し作業を簡単に、効率よく行うことができる。

【0020】

また、本発明によれば、能動光学素子により試料上に設定されたレーザ光照射領域に対してレーザ光を照射するのみで、これら領域を切り出すことができるので、必要な領域が小さい場合にも、これら領域を正確に切り出すことができる。

【0021】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面に従い説明する。

【0022】

(第1の実施の形態)

図1は、本発明が適用される倒立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置の概略構成を示している。

【0023】

図1において、1は試料観察用の光源で、この光源1から発せられる光は、ハーフミラー2で反射し、レーザ光用の対物レンズ3を透過して試料4上に照射される。

【0024】

試料4は、試料ホルダ、例えば、スライドガラス51面に固定されている。スライドガラス51は、図示しないが電動または手動により駆動されるXYステージ上に載置され、試料4の任意の位置を顕微観察できるようにしている。

【0025】

スライドガラス51の下方には、以下述べる観察用光学系が配置されている。この場合、スライドガラス51の下方に観察用の対物レンズ6が配置されている。対物レンズ6には、試料4を透過した光が入射される。そして、対物レンズ6に入射した光は、反射ミラー7で反射し、結像レンズ8を透過して撮像手段として、CCDカメラ9の撮像面に結像される。

【0026】

一方、10はパターン像投影用の光源で、この光源10から発せられる光は、ハーフミラー11で反射し、能動光学素子である透過型能動光学素子としての透過型液晶基板12に導かれる。

【0027】

透過型液晶基板12は、後述する制御装置5からの制御信号21により液晶基板上に試料4上の切り離し領域を設定する高解像度のパターン（レーザ光照射領域）を映し出すようにしたもので、このパターンに光源10からの光を透過させるようにしている。

【0028】

そして、透過型液晶基板12を透過した光（パターン像）は、リレーレンズ1

3、ハーフミラー2、レーザ光用の対物レンズ3を透過して試料4上に縮小して投影される。また、試料4を透過したパターン像は、対物レンズ6を透過し、反射ミラー7で反射し、結像レンズ8を透過してCCDカメラ9の撮像面に結像される。

【0029】

14はレーザ光源で、このレーザ光源14は、所定波長のUVレーザ光を出射するようになっている。

【0030】

レーザ光源14のレーザ光の光路上には、以下述べるレーザ光照射用光学系が配置されている。レーザ光の光路上には、コリメータレンズ15が配置されている。コリメータレンズ15は、レーザ光源14から出射されるレーザ光のビーム径を広げるためのもので、ここでは、透過型液晶基板12を照射できるようなビーム径に広げられる。

【0031】

コリメータレンズ15を透過したレーザ光は、透過型液晶基板12に導かれる。透過型液晶基板12のパターンを透過したレーザ光は、リレーレンズ13、対物レンズ3を透過して試料4上に照射される。

【0032】

試料4は、パターンを介して照射されるレーザ光により蒸発され切断される。そして、試料4から切り離された部分は、試料回収チューブ16内に落とし込まれ回収される。

なお、レーザ光源14により試料4にレーザ光を照射する時は、ハーフミラー2および11を光路から外すようにするとよい。こうすれば、レーザ光がハーフミラー2および11で吸収されることがなくなり、レーザ光のパワーを有効に利用することができる。

CCDカメラ9には、制御手段として、制御装置5が接続されている。制御装置5には、上述した透過型液晶基板12の他に、表示手段としてのモニタ17、入力手段としての操作部18が接続されている。

【0033】

操作部 18 には、マウスやジョイスティックなどが用いられている。

【0034】

制御装置 5 は、CCD カメラ 9 から出力される画像信号 19 を取り込み、モニタ 17 に表示させる。また、制御装置 5 は、操作部 18 でのマウスやジョイスティックの操作に応じた操作情報 20 によりモニタ 17 上でカーソルを移動させるとともに、このカーソルの移動により試料 4 上の回収したい（必要とする）領域を表わすパターンを設定する。さらに、制御装置 5 は、制御信号 21 を透過型液晶基板 12 に出力し、モニタ 17 上に設定した試料 4 上の切り離し領域を表わすパターンを透過型液晶基板 12 上に映し出させる。

【0035】

次に、このように構成した実施の形態の動作を説明する。

【0036】

まず、スライドガラス 51 に試料 4 を固定する。そして、スライドガラス 51 を XY ステージ上に載置する。

【0037】

次に、試料観察用の光源 1 をオンする。光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、レーザ光用の対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 を透過した光は、対物レンズ 6 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。そして、CCD カメラ 9 で撮像された試料 4 の観察像は、画像信号 19 として制御装置 5 に送られ、モニタ 17 に表示される。

【0038】

図 2 (a) は、モニタ 17 に表示される試料 4 の観察像の一例を示している。ここで、試料 4 上の解析のために回収したい領域を 4 a、それ以外の不要な領域を 4 b とする。

【0039】

操作者は、モニタ 17 上の観察像の画面を見ながら、操作部 18 でマウスやジョイスティックを操作し、モニタ 17 上でカーソルを移動させて、試料 4 上の回収したい領域 4 a と、それ以外の領域 4 b との境界部分、つまり回収したい領域

4 a の輪郭をなぞる。

【0040】

すると、モニタ 17 上には、試料 4 上で回収したい領域 4 a を表わすパターンが設定される。このパターンの情報は、制御装置 5 より、制御信号 21 として透過型液晶基板 12 に送られる。これにより、透過型液晶基板 12 上には、モニタ 17 上で設定された試料 4 上の回収したい領域 4 a を表わすパターン（レーザ光照射領域）が映し出される。

【0041】

次に、パターン像投影用の光源 10 をオンするとともに、試料観察用の光源 1 の明るさを落す。

【0042】

光源 10 から発せられる光は、ハーフミラー 11 で反射し、透過型液晶基板 12 に導かれ、透過型液晶基板 12 上に映し出されたパターン部分を透過する。

【0043】

透過型液晶基板 12 を透過した光（パターン像）は、リレーレンズ 13、ハーフミラー 2、レーザ光用の対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に縮小して投影される。試料 4 を透過したパターン像は、対物レンズ 6 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0044】

そして、CCD カメラ 9 で撮像されたパターン像は、画像信号 19 として制御装置 5 に送られ、モニタ 17 に表示される。この場合、試料観察用の光源 1 の明るさを落しているので、モニタ 17 上のパターン像は、明瞭に表示される。

【0045】

図 2 (b) は、モニタ 17 に表示されるパターン像の一例を示している。ここでは、レーザ光を透過させるためのパターン像を 4 c で示している。

【0046】

操作者は、モニタ 17 上のパターン像 4 c の形状を参照して、試料 4 上の領域 4 a を回収するのに最適なパターン形状であるかを判断する。

【0047】

この段階では、必要があれば、操作部 18 を操作しモニタ 17 上でカーソルを移動させることで、パターン像 4 c の形状の修正を行うことができる。

【0048】

パターン形状が確定したところで、レーザ光源 14 をオンにする。

【0049】

レーザ光源 14 より発せられるレーザ光は、コリメータレンズ 15 により透過型液晶基板 12 を照射できるようなビーム径に広げられた後、透過型液晶基板 12 に導かれる。

【0050】

透過型液晶基板 12 のパターンを透過したレーザ光は、リレーレンズ 13、対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に照射される。これにより、試料 4 は、レーザ光が照射されるパターン形状に沿った部分が蒸発され、回収したい領域 4 a が切り離される。

【0051】

その後、パターン像投影用の光源 10 をオフにし、試料観察用の光源 1 の明るさを元に戻すと、再び試料 4 の観察像がモニタ 17 に表示される。図 2 (c) は、領域 4 a を切り離した状態にある試料 4 の観察像を示している。ここでは、試料 4 上の解析のために回収したい領域を 4 a、それ以外の不要な領域を 4 b、パターン形状に沿ったレーザ光の照射により蒸発された試料除去部を 4 d で示している。

【0052】

そして、試料 4 から切り離された領域 4 a は、試料回収チューブ 16 内に落とし込まれて回収される。

【0053】

なお、試料 4 より切り離された領域 4 a の回収方法については、例えば、上述した特許文献 1、特許文献 3 に開示された方法を始め、本出願人が先に出願した特願平 2002-14643 号明細書に開示された方法などを採用することができる。

【0054】

従って、このようにすれば、試料 4 の観察画像上で必要とする複数の領域の輪郭をなぞり、それぞれの領域を設定し、これら必要とする領域に対し透過型液晶基板 12 によりレーザ光照射領域を設定し、レーザ光を照射することで、これらの領域を一度に切り出せるようにしたので、従来の試料上の必要とする複数の領域について、それぞれの領域の輪郭をレーザ光と試料の相対位置を変えながらレーザ光を照射して切り出すようにしたものとは比べ、試料上の必要とする領域の切り出し作業を簡単に、効率よく行うことができ、作業時間の大幅な短縮を図ることができる。

【0055】

また、透過型液晶基板 12 により試料 4 上に設定されたレーザ光照射領域に対してレーザ光を照射するのみで、これら領域を切り出せるようにしたので、従来の試料の必要な領域が小さい場合、輪郭をなぞる途中で試料がずれて、試料の必要な領域が正確に切り出せなかったものと比べ、必要な領域が小さい場合にも、これら領域を正確に切り出すことができる。これにより、切り出しの途中で不純物が混じるようなことがなくなり、その後の試料の解析を高い精度で行うことができる。

【0056】

(変形例 1)

第 1 の実施の形態では、レーザ光用の対物レンズ 3 を有するレーザ照射用の光学系と観察用の対物レンズ 6 を有する観察用の光学系を別々に用意したが、この変形例 1 では、例えば、図 1 と同一部分には同符号を付した図 3 に示すように、これらレーザ光照射用の光学系と観察用の光学系を共有する構成をとっている。

【0057】

この場合、試料観察用の光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、対物レンズ 6、ハーフミラー 2、リレーレンズ 13、透過型液晶基板 12、ハーフミラー 11、22 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0058】

また、パターン像投影用の光源 10 から発せられる光は、ハーフミラー 11 で反射し、透過型液晶基板 12、リレーレンズ 13、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、光源 1 から発せられる光の場合と同様な光路を通して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0059】

そして、レーザ光源 14 から発せられるレーザ光は、コリメータレンズ 15 を透過してハーフミラー 22 で反射し、透過型液晶基板 12、リレーレンズ 13、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。

【0060】

なお、この変形例 1 では、試料 4 より切り離された領域は、試料回収用接着キャップ 23 を用いて上述した特許文献 2 に開示された方法により回収される。

【0061】

このようにしても、第 1 の実施の形態と同様な効果を期待でき、さらに、観察用とレーザ光用で対物レンズを共有できるので、構成を簡単にできる。

【0062】

(変形例 2)

第 1 の実施の形態では、倒立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置について述べたが、この変形例 2 では、例えば、図 1 と同一部分には、同符号を付した図 4 に示すように、正立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置にも適用できる。

【0063】

この場合、試料観察用の光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、対物レンズ 6、ハーフミラー 2 を透過し、ハーフミラー 24 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0064】

また、パターン像投影用の光源 10 から発せられる光は、ハーフミラー 11 で反射し、透過型液晶基板 12、リレーレンズ 13、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、光源 1 から発せられる光の場合と同

様な光路を通して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0065】

そして、レーザ光源 14 から発せられるレーザ光は、コリメータレンズ 15、透過型液晶基板 12、リレーレンズ 13、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。

【0066】

なお、この変形例 2 でも、試料 4 より切り離された領域は、試料回収用接着キャップ 23 を用いて上述した特許文献 2 に開示された方法により回収される。

【0067】

このようにしても、第 1 の実施の形態と同様な効果を期待できる。

【0068】

(変形例 3)

第 1 の実施の形態では、操作者がモニタ 17 上の試料 4 の観察像を見ながら、操作部 18 でマウスやジョイスティックを操作してモニタ 17 上に回収したい領域を表わすパターンを形成するようにしたが、例えば、試料 4 上での必要部と不要部の判断条件を定式化できれば、試料 4 の観察像から試料 4 上で回収したい領域を表わすパターンを自動的に形成することができ、このパターン情報により透過型液晶基板 12 上にも試料 4 上の回収したい領域を表わすパターンを自動的に映し出すことができる。

【0069】

このようにすれば、操作者が試料 4 の観察像を見ながら領域を選択するという作業を省くことができるので、作業の簡易化と作業時間の大幅な短縮化を実現することができる。

【0070】

(第 2 の実施の形態)

次に、本発明の第 2 の実施の形態を説明する。

【0071】

図 5 は、本発明が適用される倒立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置の概略構成を示すもので、図 1 と同一部分には、同符号を付している。

【0072】

この場合、試料観察用の光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、観察用の対物レンズ 6 を透過して試料 4 に照射される。試料 4 を反射した光は、対物レンズ 6 に入射し、ハーフミラー 2 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0073】

また、パターン像投影用の光源 10 から発せられる光は、ハーフミラー 11、反射ミラー 241 で反射し、能動光学素子である反射型能動光学素子としてのマイクロミラーアレー 25 に導かれる。

【0074】

マイクロミラーアレー 25 は、 16μ 角程度の小さなミラー片が 1 つの画素として多数配置され、それぞれの画素を静電電界作用により所定の傾き角で回転動作させるようにしたもので、制御装置 5 からの制御信号 21 により各画素の傾き角を制御することで、試料 4 上の切り離し領域を表わす反射パターン（レーザ光照射領域）が形成され、この反射パターンで光源 10 からの光を反射させるようにしている。

【0075】

そして、マイクロミラーアレー 25 を反射した光（パターン像）は、反射ミラー 242 で反射し、リレーレンズ 13、レーザ光用の対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に縮小して投影される。また、試料 4 を透過したパターン像は、対物レンズ 6、ハーフミラー 2 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0076】

さらに、レーザ光源 14 からのレーザ光は、コリメータレンズ 15 でマイクロミラーアレー 25 を照射できるようなビーム径に広げられる。

【0077】

コリメータレンズ 15 を透過したレーザ光は、反射ミラー 241 を介してマイクロミラーアレー 25 に導かれ、反射パターンで反射したレーザ光は、反射ミラー 242 で反射し、リレーレンズ 13、対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に照射

される。試料 4 は、パターンを介して照射されるレーザ光により蒸発され切断される。

【0078】

その他は、図 1 と同様である。

【0079】

このような構成において、まず、スライドガラス 51 に試料 4 を固定する。そして、スライドガラス 51 を XY ステージ上に載置する。

【0080】

次に、試料観察用の光源 1 をオンする。光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、対物レンズ 6 を透過し、反射ミラー 7 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。そして、CCD カメラ 9 で撮像された試料 4 の観察像は、画像信号 19 として制御装置 5 に送られ、モニタ 17 に表示される。

【0081】

ここで、モニタ 17 上には、試料 4 の観察像として、図 2 (a) に示すように試料 4 上の解析のために回収したい領域 4 a と、それ以外の不要な領域 4 b が表示される。

【0082】

操作者は、モニタ 17 上の観察像の画面を見ながら、操作部 18 でマウスやジョイスティックを操作し、モニタ 17 上でカーソルを移動させて、試料 4 上の回収したい領域 4 a と、それ以外の領域 4 b との境界部分、つまり回収したい領域 4 a の輪郭をなぞる。

【0083】

すると、モニタ 17 上には、試料 4 上で回収したい領域 4 a を表わすパターンが設定される。このパターンの情報は、制御装置 5 より、制御信号 21 としてマイクロミラーアレー 25 に送られる。これにより、マイクロミラーアレー 25 上には、モニタ 17 で形成した試料 4 上の回収したい領域 4 a を表わす反射パターン（レーザ光照射領域）が設定される。

【0084】

この状態で、パターン像投影用の光源10をオンするとともに、試料観察用の光源1の明るさを落す。

【0085】

光源10から発せられる光は、ハーフミラー11と反射ミラー241で反射し、マイクロミラーアレー25に導かれ、このマイクロミラーアレー25を反射した光（パターン像）は、反射ミラー242で反射し、リレーレンズ13、レーザ光用の対物レンズ3を透過して試料4上に縮小して投影される。また、試料4を透過したパターン像は、対物レンズ6を透過し、反射ミラー7で反射し、結像レンズ8を透過してCCDカメラ9の撮像面に結像される。

【0086】

そして、CCDカメラ9で撮像されたパターン像は、画像信号19として制御装置5に送られ、モニタ17に表示される。この場合、試料観察用の光源1の明るさを落しているので、モニタ17上のパターン像は、明瞭に表示される。

【0087】

ここで、モニタ17上には、パターン像として、図2（b）に示すようにレーザ光を透過させるためのパターン像4cが表示される。

【0088】

操作者は、モニタ17上のパターン像4cの形状を参照して、試料4上の領域4aを回収するのに最適なパターン形状であるかを判断する。

【0089】

この段階では、必要があれば、操作部18を操作しモニタ17上でカーソルを移動させることで、パターン像4cの形状の修正を行うことができる。

【0090】

パターン形状が確定したところで、レーザ光源14をオンにする。

【0091】

レーザ光源14より発せられるレーザ光は、コリメータレンズ15によりマイクロミラーアレー25全面を照射できるようなビーム径に広げられた後、反射ミラー241を介してマイクロミラーアレー25に導かれる。

【0092】

マイクロミラーアレー 25 の反射パターンで反射したレーザ光は、反射ミラー 242 で反射し、リレーレンズ 13、対物レンズ 3 を透過して試料 4 上に照射される。これにより、試料 4 は、レーザ光が照射されるパターン形状に沿った部分が蒸発され、回収したい領域 4 a が切り離される。

【0093】

その後、パターン像投影用の光源 10 をオフにし、試料観察用の光源 1 の明るさを元に戻すと、再び試料 4 の観察像がモニタ 17 に表示される。

【0094】

ここで、領域 4 a を切り離した状態にある試料 4 の観察像として、図 2 (c) に示すように、試料 4 上の解析のために回収したい領域 4 a、それ以外の不要な領域 4 b、パターン形状に沿ったレーザ光の照射により蒸発された試料除去部 4 d が表示される。

【0095】

そして、試料 4 から切り離された領域 4 a は、図示しない試料回収チューブ内に落とし込まれて回収される。

【0096】

この場合も、試料 4 より切り離された領域 4 a の回収方法として、例えば、上述した特許文献 1、特許文献 3 に開示された方法を始め、本出願人が先に出願した特願平 2002-14643 号明細書に開示された方法などを採用することができる。

【0097】

従って、このようにしても、試料 4 の観察画像上で必要とする複数の領域の輪郭をなぞり、それぞれの領域を指定し、これら必要とする領域をマイクロミラーアレー 25 を介して試料 4 上に設定するとともに、レーザ光を照射することにより、これらの領域を一度に切り離すようにしたので、第 1 の実施の形態で述べたと同様な効果を期待できる。

【0098】

また、マイクロミラーアレー 25 を用いることにより、第 1 の実施の形態で述

べた透過型液晶基板 12 を用いるより UV レーザ光の損失を小さくできるので、必要とする領域の切り離しを効率よく行うことができる。

【0099】

(変形例 1)

第 1 の実施の形態では、倒立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置について述べたが、この変形例 1 では、例えば、図 1 と同一部分には、同符号を付した図 6 に示すように、正立顕微鏡を用いたマイクロダイセクション装置にも適用できる。

【0100】

この場合、試料観察用の光源 1 から発せられる光は、ハーフミラー 2 で反射し、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、対物レンズ 6、ハーフミラー 2 を透過し、ハーフミラー 24 で反射し、結像レンズ 8 を透過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0101】

また、パターン像投影用の光源 10 から発せられる光は、ハーフミラー 11、反射ミラー 241 で反射し、マイクロミラーアレー 25 の反射パターンで反射した光 (パターン像) は、反射ミラー 242 で反射し、リレーレンズ 13、ハーフミラー 24、2、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。試料 4 で反射した光は、光源 1 から発せられる光の場合と同様な光路を通過して CCD カメラ 9 の撮像面に結像される。

【0102】

そして、レーザ光源 14 から発せられるレーザ光は、コリメータレンズ 15 を透過し、反射ミラー 241 で反射し、マイクロミラーアレー 25 に導かれる。マイクロミラーアレー 25 の反射パターンで反射した光 (パターン像) は、反射ミラー 242 で反射し、リレーレンズ 13、対物レンズ 6 を透過して試料 4 上に照射される。

【0103】

なお、この変形例 2 では、試料 4 より切り離された領域は、試料回収チューブ 16 内に落とし込まれて回収される。

【0104】

このようにしても、第2の実施の形態と同様な効果を期待できる。

【0105】

【発明の効果】

以上述べたように本発明によれば、試料の必要な領域の切り出しを効率よく、しかも正確に行うことができるマイクロダイセクション装置および方法を提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の第1の実施の形態の概略構成を示す図。

【図2】

第1の実施の形態に用いられるモニタでの表示例を示す図。

【図3】

第1の実施の形態の変形例1の概略構成を示す図。

【図4】

第1の実施の形態の変形例2の概略構成を示す図。

【図5】

本発明の第2の実施の形態の概略構成を示す図。

【図6】

第2の実施の形態の変形例1の概略構成を示す図。

【符号の説明】

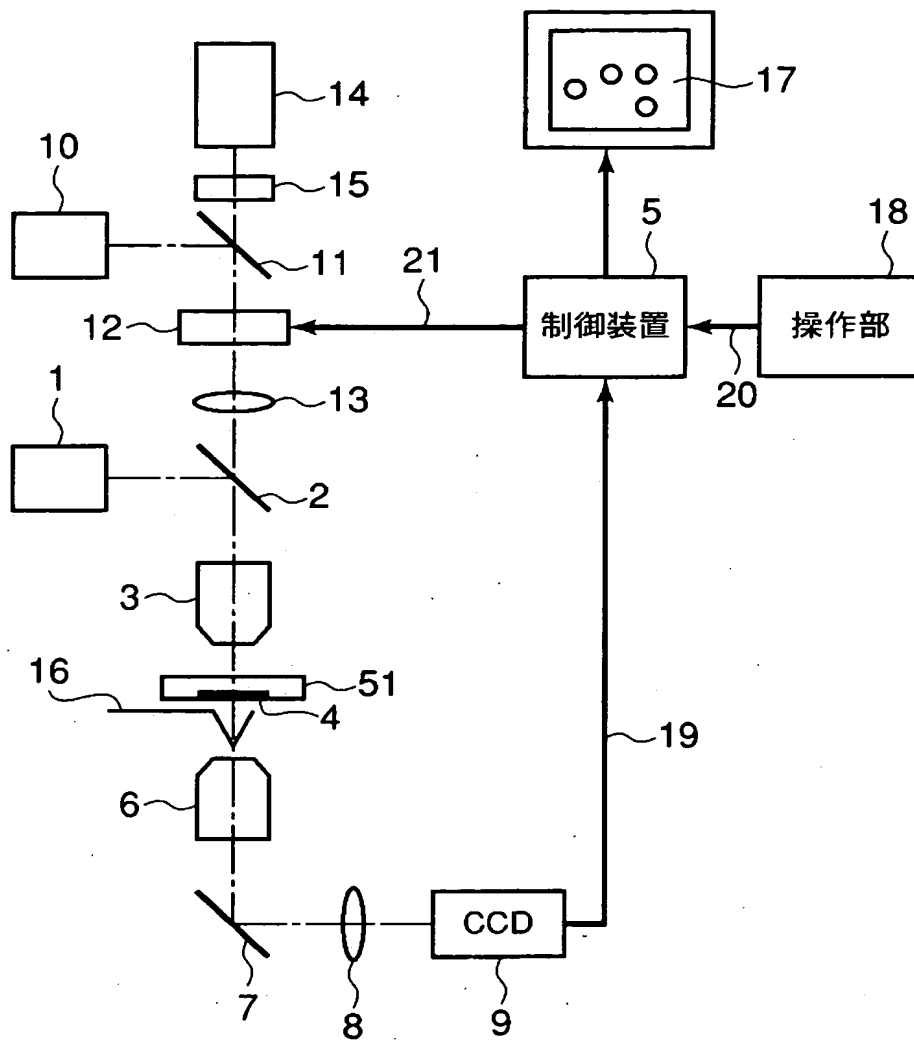
- 1…光源
- 2…ハーフミラー
- 3…対物レンズ
- 4…試料
- 4 a、4 b…領域
- 4 c…パターン部
- 4 d…試料除去部
- 5 1…スライドガラス

- 5…制御装置
- 6…対物レンズ
- 7…反射ミラー
- 8…結像レンズ
- 9…CCDカメラ
- 10…光源
- 11…ハーフミラー
- 12…透過型液晶基板
- 13…リレーレンズ
- 14…レーザ光源
- 15…コリメータレンズ
- 16…試料回収チューブ
- 17…モニタ
- 18…操作部
- 19…画像信号
- 20…操作情報
- 21…制御信号
- 22…ハーフミラー
- 23…試料回収用接着キャップ
- 24…ハーフミラー
- 241、242…反射ミラー
- 25…マイクロミラーアレー

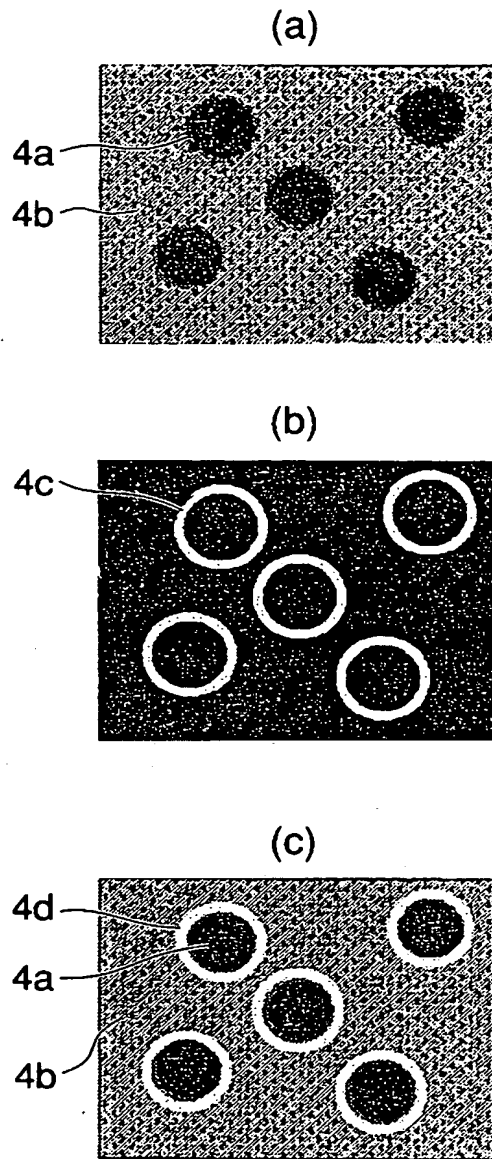
【書類名】

図面

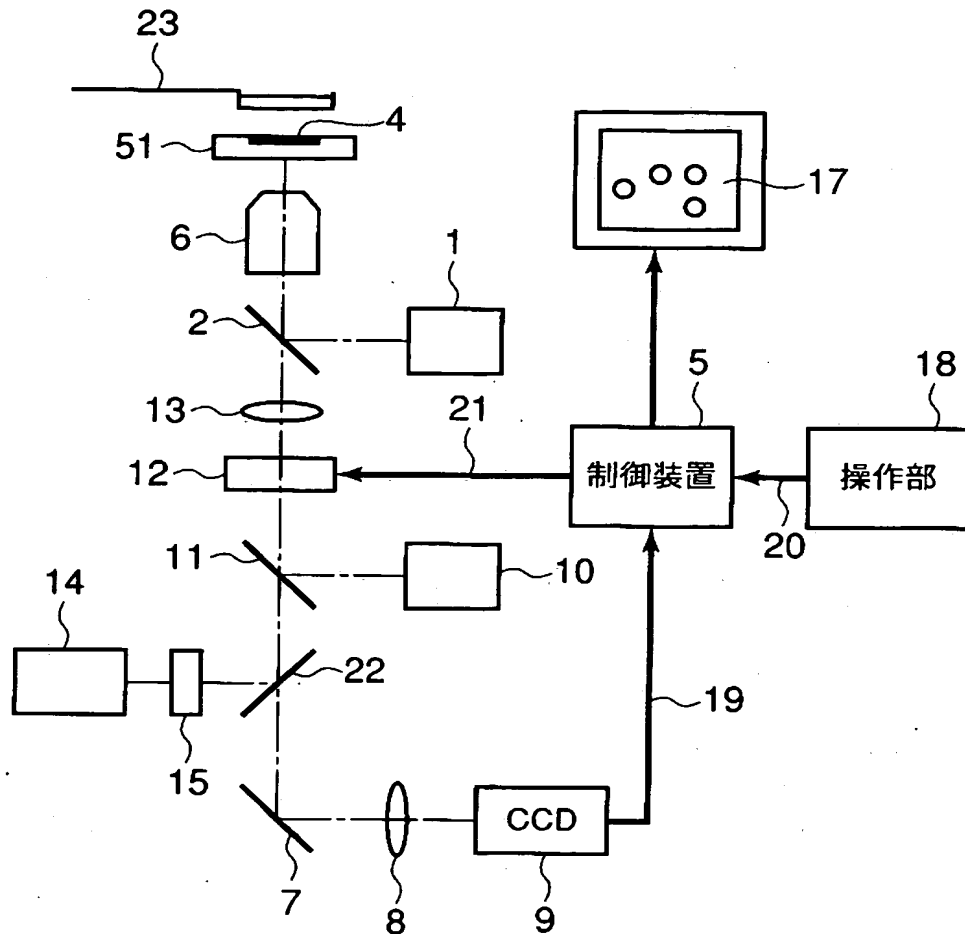
【図 1】



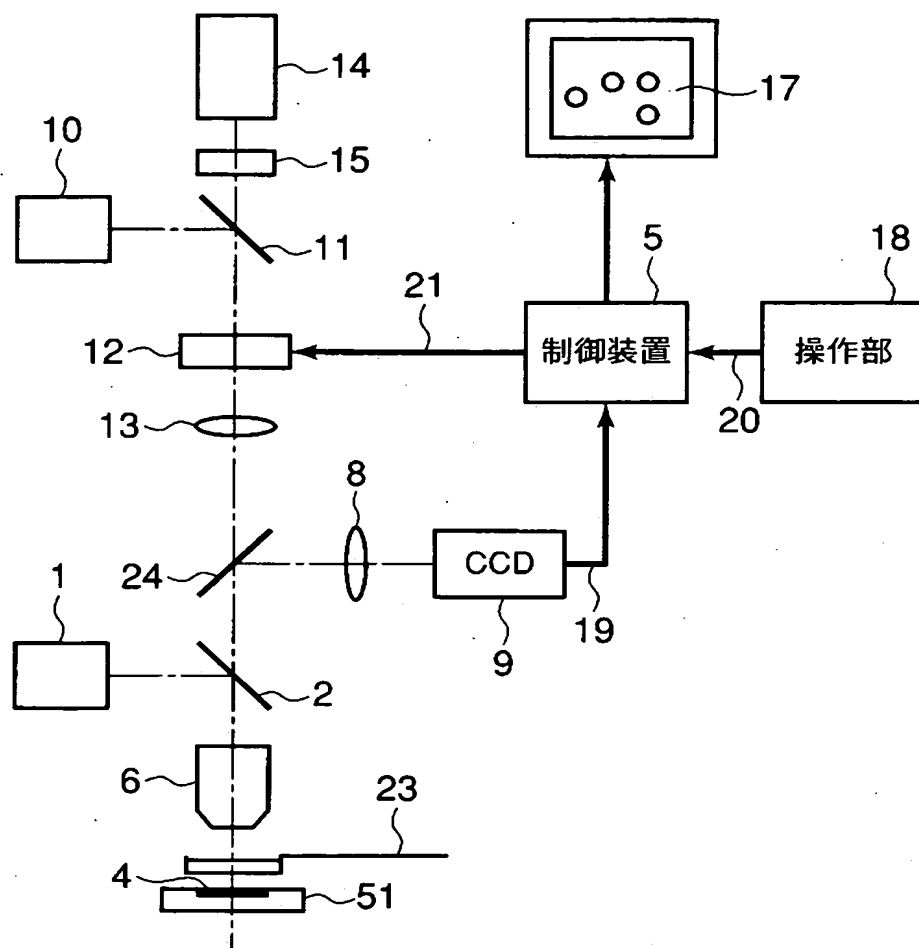
【図 2】



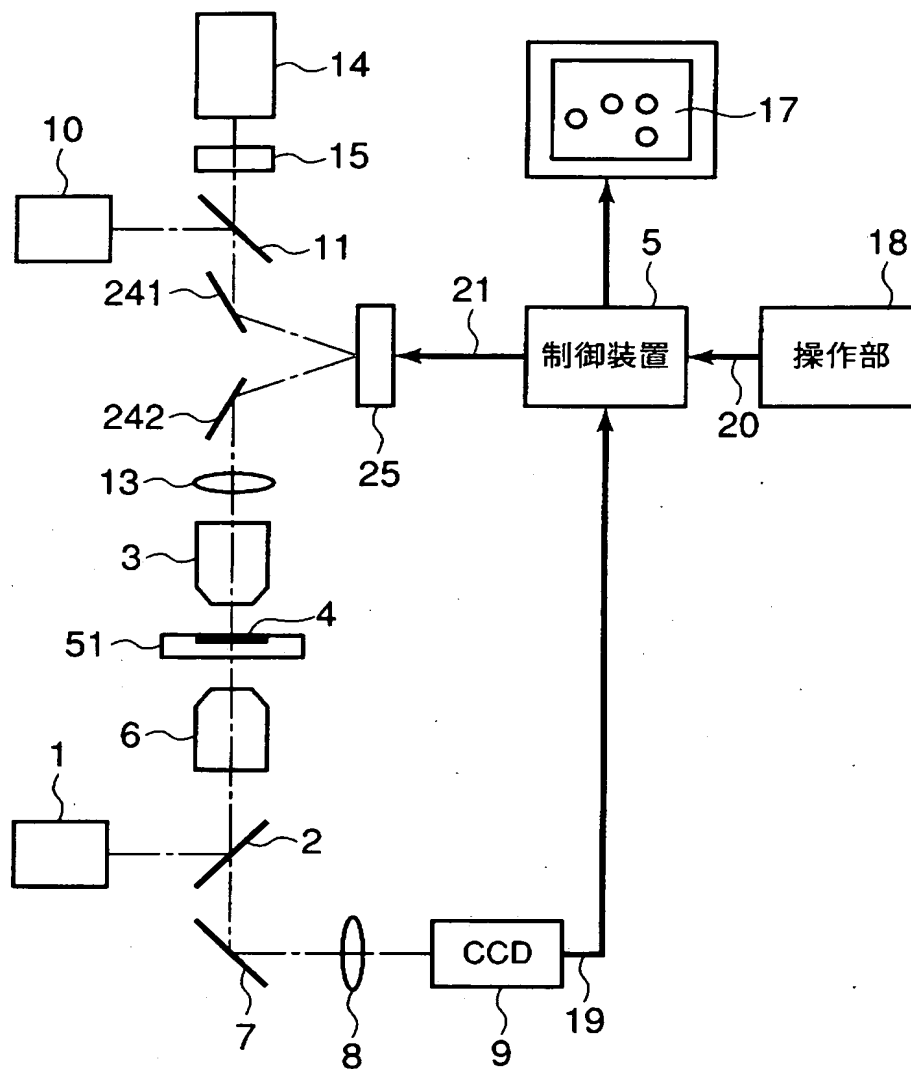
【図 3】



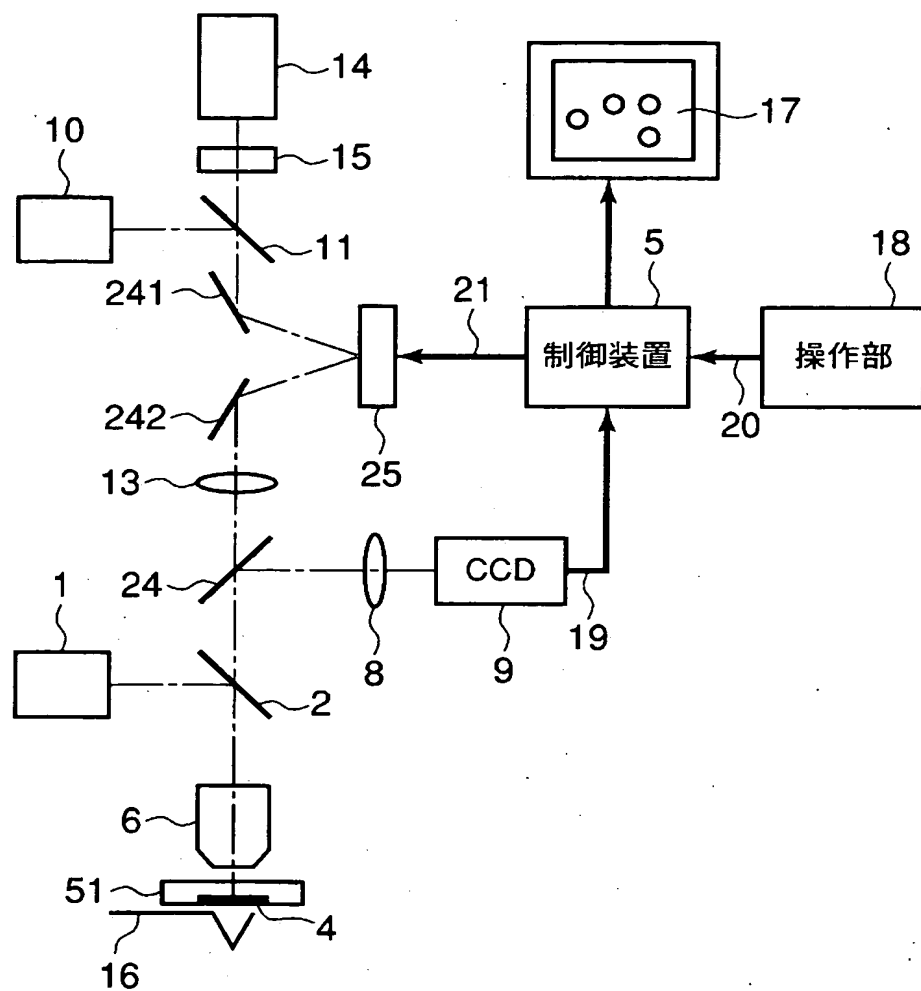
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 試料の必要な領域の切り出しを効率よく、しかも正確に行うことができるマイクロダイセクション装置および方法を提供する。

【解決手段】 レーザ光源 14 からレーザー光を試料 4 に照射するレーザー光照射用光学系に透過型液晶基板 12 を配置し、この透過型液晶基板 12 によりレーザー光源 14 から試料 4 に照射されるレーザー光照射領域を任意に設定して、試料 4 上の必要な領域に対応させて透過型液晶基板 12 によるレーザー光照射領域を設定することで、試料 4 上の必要領域を切り出し可能とする。

【選択図】 図 1

特願 2002-317997

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000376]

1. 変更年月日

1990年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

氏 名

オリンパス光学工業株式会社